

申請日期	89.7.5
案 號	89113269
類 別	86F402

A4
C4

512063

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	人工神經管
	英 文	ARTIFICIAL NEURAL CANAL
二、發明 人	姓 名	清水慶彥
	國 籍	日本國
	住、居所	日本國京都府宇治市木幡御藏山 39-676
三、申請人	姓 名 (名稱)	1. 清水慶彥 2. 達比古股份有限公司
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	1. 日本國京都府宇治市木幡御藏山 39-676 2. 日本國東京都港區虎之門 1 丁目 22 番 12 號
	代 表 人 姓 名	2. 津國肇

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權
1999 年 7 月 7 日 特願平 11-192993(主張優先權)

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

[技術領域]

本發明為有關一種人工神經管者。

[背景技術]

末梢神經因手術或外傷被切斷時，首先嚐試的方法是將被切斷之末梢神經之切斷端互相直接接合。然而，大多數被切斷之神經不可能正確地直接接合，只能以原先斷裂的狀態放置著。因此欲向末梢方向再生之神經會受到結締組織等所阻礙而無法到達神經切斷端之末梢，因而成為切斷端神經腫而停止再生，結果大多數手術或創傷經治療後，切斷之神經無法恢復其機能而留下後遺症。在不可能直接接合之情況時，亦有從同一患者切取部分不太重要之末梢神經，用來對神經被切斷之處進行自體移植。但是縱然採用此一方法，不僅大都無法充分恢復神經之機能，而且切取移植神經之部位，機能上亦常有降低之情形。

因此，已有多種嚐試利用管狀之醫用材料，亦即以人工神經管將被切斷之末梢神經之切斷端互相連接，使軸索自神經幹之中樞側切斷端向末梢側切斷端再生，並誘導其向正確方向伸展，從末梢神經幹到達神經肌肉接合部分或末梢感覺接受器而使其機能恢復。有關人工神經管，以往多數嚐試使用矽膠、聚乙烯、多氯乙烯等所組成之非多孔性管；由延伸聚四氟乙烯、纖維素等所組成之多孔性管；由聚乙烯腈或聚酰胺等所組成之半透膜管；由生體內可分解性材料如聚乙二酸、聚乳酸、或此等之共聚物等所組成之管；明膠管；以及動脈或靜脈等來自同一種源之生體組織

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(2)

管。然而此等材料在末梢神經之再生實驗中，由於會妨礙生物體之修護，可再生之神經長度最長僅有約 15mm，而且再生之神經細小，不僅無法恢復至神經之正常形態，且再生神經之機能也大多無法恢復。又，亦有將神經成長因子(NGF)填充於管中之報告。但因 NGF 在初期即會流出、擴散而無法獲得良好之效果。

最近亦有嚐試使用在膠原管中，填充以昆布寧及纖維連接蛋白(fibronectin)包覆之膠原纖維之人工神經管(Tong, X., et al. Brain Research 663: 155-162(1994))，但由於在神經完成再生為止所需之長時間內，並無法使膠原管不被分解而殘留，因此無法獲得良好之效果。

另一方面，一般認為脊髓若一旦受損傷即無法再生。由於脊髓受外傷、腫瘤等損傷時，受損傷之脊髓無法再生，而損傷部位以下之功能喪失而留下對麻痺後遺症。然而，最近證明脊髓可以再生的動物實驗方興未艾。由大鼠(vat)之實驗發現將脊髓銳利地切斷後再正確地縫合時，可恢復其功能。脊髓之損傷部位亦能被修復到相當程度。將脊髓之一部分以管狀切除，若於此處移植肋間神經束，則脊髓之一部分會再生，亦可恢復部分之機能。又，將脊髓之一部分以管狀切除，若於此處移植胎兒之脊髓，則脊髓之機能、形態均可恢復。此時亦發現移植之胎兒脊髓片僅在分別與神經突起正確作對應移植時才會再生。基於上述見解已判明，即使於脊髓之情況時，若經再生組織之間隔一致之正確誘導，即可使脊髓再生。然而，實際上可使脊髓再

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

生之人工脊髓管卻全然未被開發。

因此，具備神經再生完成前可在生物體內殘留；可控制在生物體內之分解速度；與神經再生之同時在生物體內被分解吸收，因此神經再生後不會壓迫再生之神經；可誘導被切斷神經從切斷端再生之軸索向正確方向伸展；藉由促進生物體內毛細血管之侵入使其早期恢復血流而促進神經組織再生等特徵之人工神經管之開發深受期待。此外，不僅是末梢神經，亦期待能開發出可連接脊髓缺損部分，使脊髓正確地再生並促進其機能恢復之人工脊髓管。

[發明之揭示]

本發明係有關一種人工神經管，其特徵為由生物體內可分解吸收材料所組成管(10，20)之內腔中，具有微細纖維化膠原體(30)，並於該微細纖維化膠原體中之空隙填充昆布寧者。

本發明另提供一種人工神經管之製造方法，其特徵為：準備由生物體內可分解吸收材料所組成管(10，20)，在該管之內腔中導入膠原之鹽酸溶液，使凍結並進行凍結乾燥而形成微細纖維化膠原體(30)。將該內腔中具有微細纖維化膠原體之管施以熱交聯處理，然後在該微細纖維化膠原體中導入昆布寧者。

[圖式之簡單說明]

第1圖示有關本發明人工神經管之一實施形態之斷面圖。(所示者為組成模式，非實際之尺寸。又，符號30所示部分為實體，為便於說明省略斜線)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

第 2 圖示形態 1 之有關本發明人工神經管之構造(斷面)照片(SEM 照片)。

第 3 圖示形態 2 之有關本發明人工神經管之管基材之構造(表面)照片(SEM 照片)。

第 4 圖示有關本發明人工神經管之管內腔中所存在之微細纖維化膠原體之構造(斷面)照片(SEM 照片)。

各符號之意義如下：

- 11.21:(生物體內可分解吸收性材料組成之)管
- 12.13:(明膠)包覆層
- 22.23:(膠原)包覆層
- 30:微細纖維化膠原體

[實施本發明之最佳形態]

構成本發明人工神經管之管子(10.20)之長度及內徑係視神經切斷部位之長度及粗細而異。例如使用於貓時，包覆其坐骨神經約 25mm 之缺損部位時，其長度為約 28mm 至 35mm，較好為約 30mm，其內徑為約 1 至 8mm，較好為約 4mm。又，使用本發明之人工神經管作為人工脊髓管時，該管之長度可由切斷部分之長度而定，其內徑較好為約 2 至 12mm，更好為約 10mm。

構成本發明人工神經管之生物體內可分解吸收材料組成管(10.20)，在被切斷神經之再生過程中，至切斷處再結合為止之期間(約 1 至 3 個月)內，為防止未自管外生物體細胞之侵入，必須保持管之形狀。因此，除具有生物體內可分解吸收性之外，在一定期間內，有必要在生物體內維

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

持其形狀。這種材料之原料可列舉選自聚乙醇酸、聚乳酸、乙醇酸與乳酸之共聚物、乳酸與 ϵ -己內酯之共聚物、聚二噁酮、以及乙醇酸與三亞甲基羧酸酯之共聚物之材料所構成之網狀材料為例。其中尤以聚乙醇酸所構成之網狀管為佳。又，除上述網狀管之外，亦可使用微細纖維化膠原所形成之管。

首先，由生體內可分解吸收性材料構成之管，係在由聚乙醇酸等材料之網狀管(11)之至少外面部份具有由明膠或膠原所組成之包覆層(13.23)者。記載為本發明之人工神經管(以下稱為「類型-1」)。由乙醇酸等材料所組成之網狀管(11)，為了在生物體內於約1至3個月期間保持該管之形狀，該管之厚度(筒體管壁之厚度，以下亦同)以約0.1至3mm較好，更好為0.5至2mm。厚度若超過3mm會造成生物體組織之再生障礙，厚度若未滿0.1mm則管之分解吸收過早，在神經再生完成前無法維持其形狀。又，使用本發明之人工神經管作為人工脊髓管時，其厚度較好為約0.2至5mm，更好為約0.5至3mm。

上述管之原料若為聚乙醇酸等材料時，為了賦予其自身為疏水性材料之透水性，而將該原料作成網狀。該網狀管(11)之網目孔徑較好為約5至30 μm ，更好為10至20 μm 。網目孔徑若未滿5 μm ，則細胞或組織無法增殖。若超過約30 μm 則組織會過量進入。

又，由於該材料本身不具有促進組織之再生作用，故至少在管外面應含有由具有促進組織再生作用之材料所形

五、發明說明(6)

成之包覆層(13,23)，該管之內外兩面及網孔內部亦具有該具有促進組織再生作用材料之包覆或填充者較為理想。包覆層(13,23 及/或 12,22)之厚度較好為約 0.2 至 5mm，更好為約 0.5 至 3mm。有關此種具有促進組織再生作用之材料，可列舉如具有透水性、於生物體內使用亦不會引起異物反應、生物體親和性及組織適合性優良、而且具有促進組織再生作用之膠原或明膠。有關膠原之原料，可使用例如長久沿用之來自各種動物之膠原，例如以得自牛、豬、兔、羊、袋鼠、鳥等動物之皮膚、骨、軟骨、腱、臟器等而可溶於酸、鹼、酵素等之 I 型膠原或 I 型及 III 型之混合膠原較理想。由膠原所組成之包覆層為膠原分子分散之不定形構造層。由明膠組成之包覆層可使用日本藥典中之精製明膠作為材料。

本發明之人工神經管中，關於由生物體內可分解吸收材料組成之管，除上述聚乙醇酸等材料所組成之網狀管(11)之外，亦可使用由具有促進組織再生作用之膠原作原料之微細纖維化膠原組成之管(21)。以下記載之有關本發明人工神經管(以下稱類型 2)，其生物體內可分解吸收之材料係使用微細纖維化膠原所組成之管，該管至少於其外側面具有由膠原所組成之包覆層(23,及/或 22)。

有關作為該管基材所使用之膠原原料，與類型 1 之人工神經管之包覆的原料同樣地使用來自各種動物而可被酸、鹼、酵素等分解之 I 型膠原或 I 型及 III 型之混合膠原為適宜。該微細纖維化膠原構成之材料，係由膠原分子所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(7)

組成之微細纖維經多重折疊而成之不織布狀多元構造體(詳言之，由數個膠原分子形成直徑3至7mm之超微細纖維作為基本單位，該超微細纖維成為束狀形成直徑30至70nm之微細纖維，該超微細纖維更成為束狀形成直徑1至3 μ m之細纖維。接著，該細纖維之束狀列形成縱橫互相交錯之積層，形成直徑5至8 μ m之纖維。接著，該纖維於同軸方向重疊形成直徑20至50 μ m之板狀纖維。最後，此板狀纖維11零亂交錯形成 λ 作為最大單位之纖維性膠原。參考第2圖)基質或編織成線狀物者，以此作為材料形成之管(21)，具有與類型1人工神經管之管(11)同樣之內徑及長度。其厚度較好為約0.5至5mm，更好為約1至2mm。又，使用本發明人工神經管作為人工脊髓管時，其厚度較好為約0.5至5mm，更好為約1至3mm。又，至少於該管(21)之外側面形成由膠原所組成之包覆層(23,及/或22)，與作為管子原料之微細纖維化膠原形成之不織布多元構造體同樣，使用以往所使用之來自各種動物之可溶化I型膠原或I型及III型之混合膠原作為材料。而形態上係由膠原分子分散形成之不定形構造層，該包覆層之厚度較好為約0.1至2mm，更好為0.5至1mm。

本發明之人工神經管，已如上所詳述，係於由生物體內可分解吸收性材料組成管(10 20)之內腔中，具有微細纖維化膠原體(30)，而於該微細化膠原體中之空隙填充昆布寧者(在此，該微細纖維化膠原體係由作為管子原料之微細纖維化膠原所組成之不織布狀多元構造具有實質上同樣之

五、發明說明(8)

構造者。參考第 3 圖)。該人工神經管應用於生物體時，該微細纖維化膠原體可利用作為神經纖維再生之立足點，使其再生、伸展(於神經纖維再生、伸展過程中，該微細纖維化膠原體逐漸被消化、消除)。

關於較理想之實施形態，由生物體內可分解吸收材料組成之管(11 或 21)係使用由聚乙醇酸之筒狀網體所組成之管，該管之包覆層(23 及/或 22)係由不定形膠原所形成。

有關本發明人工神經管之製造方法如下所述。

首先，製造有關類型-1 之人工神經管，先由聚乙醇酸等為材料製作成網狀之管(11)。任何方法皆可，例如將聚乙醇酸等之纖維(如直徑 0.1mm 之纖維)編成筒狀而獲得具有上述厚度之網狀管。將調製後之網狀管(11)以上述之膠原或明膠溶液塗付或浸漬於該溶液中(此塗付或浸漬操作，以下稱為塗布(coating))。接著，經由風乾於至少網狀管之外側面及網孔內部形成膠層或明膠之包覆層(13,23 及/或 12,22)(僅該網狀管之外側面及網孔內部形成該膠原或明膠包覆層時，在該膠原或明膠溶液塗布之前，事先於該網狀管之內腔中插入與該網管之內面適當接合之鐵弗龍(teflon)製等之棒即可)。對於該膠原或明膠包覆層之形成，使用含有較好為約 1 至 3 重量%，更好為約 1 至 2 重量%膠原之約 1N 之鹽酸溶液(pH 約 3)或約 2 至 30 重量%，較好為 10 至 20 重量%之明膠水溶液。尚且，於此形態之人工神經管，為賦予網狀管(11)親水性，於其表面進行電漿放電、臭氧照射等之親水化處理，以膠原或明膠包覆者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(9)

為理想。

另一方面，調製類型-2之人工神經管時，於管之內面使用適當接合之例如直徑為約1至8mm，較好為約4mm之鐵弗龍等之棒作為芯材。使用本發明人工神經管作為人工脊髓管時，較好使用直徑為約2至12mm，更好為約10mm之棒作為芯材。將芯材浸漬於含有較好為約0.5至3重量%，更好為約1至2重量%膠原之約1N鹽酸溶液中，於該芯材之表面形成厚度較好為約5至20mm，更好為約10mm之膠原鹽酸溶液層，將此凍結(例如於約0°C，約12小時)。使用本發明人工神經管作為人工脊髓管時，形成厚度較好為約5至30mm，更好為約20mm之膠原鹽酸溶液層。將此凍結，經由凍結使分散於鹽酸溶液中之膠原分子間形成微細之冰晶，使膠原鹽酸溶液發生層狀分離，然後經由膠原分子再配列使其微細纖維化。接著，將其於真空下進行凍結乾燥(例如於0°C，約24小時)。經由凍結乾燥，於膠原分子間之微細冰晶產生氣化之同時，可獲得由微細纖維經多重折疊而成之不織布狀膠原層所組成之管。

接著，將形成該微細纖維化膠原層之芯材放入聚乙烯等之袋中，予以密封、脫氣或不經脫氣將該微細纖維化膠原層以機械壓潰方式進行壓縮，獲得密度高之微細纖維化膠原層(21)。壓縮後之膠原層厚度較好為約0.5至5mm，更好為約1至2mm。供做人工脊髓管使用時之厚度較好為約0.5至5mm，更好為約1至3mm。此外，由微細纖維化膠原形成之管，若使用以膠原之線狀物織或編成之管時，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (10)

先以濕式紡絲程序從前述膠原鹽的溶液製作膠原之線狀物，再將其織或編成筒狀以取代上述形成之膠原鹽酸溶液層，然後凍結以後進行同樣操作即可。

如此形成壓縮之微細纖維化膠原層(21)，至少於其外側面再形成包覆層(23及/或22)。經由形成此等膠原包覆層(23及/或22)，可獲得具有更高強度之由生物體內可分解吸收材料形成之管(20)。對於形成此等膠原包覆層，將從上述芯材取出之微細纖維化膠原層(21)所形成之管，再以含有較好為0.5至3重量%，更好為1至2重量%膠原之約1N鹽酸溶液，塗付或浸漬於該膠原鹽酸溶液，至少於微細纖維化膠原層(21)之外側面形成膠原鹽酸溶液層，予以風乾。將浸漬和風乾操作重覆數次，較好為重覆5至20次，作為膠原分子係呈分散狀態之不定形構造膠原包覆層(23及或22)(膠原鹽酸溶液層之厚度，全體各分別較好為約0.2至1.0mm，更好為約0.5mm)。使用本發明人工神經管作為人工脊髓管時之厚度與此相同。

如此調製之管(20)，相較於僅由壓縮微細纖維化膠原層(21)而形成之管，具有高撕裂強度(係因不定形膠原之一部份進入該壓縮微細纖維化膠原層及於該壓縮微細纖維化膠原層和該膠原包覆層之界面之一部分膠原溶解、析出所致)，因此容易操作且容易與神經縫合。

如上所述之方法調製而成之由生物體內可分解吸收材料形成管(10,20)之內腔中，形成微細纖維化膠原體(30)。於形成此微細纖維化膠原體(30)，除了不進行芯材之填充

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

及壓縮操作外，其餘與類型-2 形成之管(21)同樣地進行即可。亦即，作為管(10)或管(20)之某種型將上述之胚原鹽酸溶液流入此等管之內腔中凍結之，然後凍結乾燥即可。

再者，於形成此纖維化膠原體(30)之前，為賦予膠原或明膠包覆層(13,23 及/或 12,22)及壓縮微細纖維化膠原形成管(21)耐水溶性而進行交聯處理。(類型-2 時，調製管(21)之後，形成包覆層(23 及/或 22)之前，進行此交聯處理亦可)。於本發明之人工神經管，此交聯處理係有利於在末梢神經再生完成前保持其管狀之形狀，且有利於防止來自神經管外細胞之侵入。

交聯處理視神經切斷部位需要再生之長度而異(為了對在生物體內之管賦予保形機能)，大致進行到適用於生物體後 1 至 3 個月內能夠保持管狀形狀之程度。有關交聯方法可列舉如 γ 線交聯、紫外線交聯、電子線交聯、熱脫水交聯、戊二醛交聯、環氧交聯及水溶性碳化二亞胺交聯等。其中以使用交聯之程度容易控制、即使進行交聯亦不會影響生體之熱脫水交聯為佳。交聯處理係在真空下，例如約 105 至 150℃，較好為約 120 至 150℃，更好為約 140℃ 之溫度下進行例如約 6 至 24 小時，較好為約 6 至 12 小時，更好為約 12 小時。

最後，於上述之纖維化膠原體(30)中之空隙內，填充能支援神經纖維生長之成分，此成分宜為昆布寧，更好為人類昆布寧。填充方法係將內腔中具有微細膠原體(30)之管子浸漬於溶解有昆布寧之 PBS 溶液，或將昆布寧之 PBS

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)

溶液壓入該微細纖維化膠原體中等之任一方法皆可。但由與微細膠原體(30)之製作步驟同樣理由，於此昆布寧填充步驟之前，先對已製作之微細纖維化膠原體作交聯處理，較好為先進行熱脫水交聯處理。然而，使用本發明人工神經管作為人工脊髓管時，除了填充此昆布寧以外，為促進神經纖維之再生、伸展之追加成分，例如將 TGF- β 等之細胞營養/成長因子，自己之巨噬細胞為首之炎症細胞(於外部培養者)或自己、同種或異種之少突神經膠質細胞(oligiodendroglia)或許旺細胞(schwann cell)等髓鞘形成細胞中之至少一種導入於該微細纖維化膠原體中為佳。有關此等追加成分之導入法係依常法進行即可。此等神經之再生、伸展支援成分之填充、導入後將全體風乾，本發明之人工神經管之製造即完成(當然並非意指為了在市場中流通而必需之操作例如裝袋、被殺菌等步驟毋需進行)。

於外傷或外科手術等被切斷神經兩側之切斷端，插入以上述方法調製之人工神經管內，經由將該部分結紮之操作，使軸索再生並誘導向正確方向伸展，軸索可從未梢神經幹到達神經肌肉接合處或末梢感覺接受器，可使神經機能恢復。又，因外傷導致脊髓損傷時，經由取出損傷處之椎骨，於脊髓損傷處使用本發明之人工神經管包覆，可使已受損之脊髓再生，並使其恢復機能。

以下，將藉實施例及比較例更詳細說明本發明，但本發明並不受彼等之限制。

[實施例]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

將聚乙醇酸(PGA)纖維(ϕ : 0.1mm)編成筒狀，製備成長度約 100mm，內徑約 4 至 5mm，厚度約 1mm 之聚乙醇酸之網狀管(網孔徑：約 10 至 20 μ m)，將其表面進行電漿放電處理成親水性。接著，浸漬於含 1.0 重量%之酵素可溶化膠原之 1N 鹽酸溶液。接著經由風乾，該膠原鹽酸溶液包覆網狀管之內側及外側面。(當然，於其網孔內部亦填充有該膠原鹽酸溶液。在此，浸漬、風乾操作重覆進行 10 次)

接著，將上述其內側與外側面具有膠原包覆層之管進行熱脫水交聯處理(140 $^{\circ}$ C $\times$ 24 小時)之後，於其內腔中，灌入上述之膠原鹽酸溶液後進行凍結(-20 $^{\circ}$ C $\times$ 24 小時)及凍結乾燥(真空下、-80 $^{\circ}$ C $\times$ 48 小時)，然後再度施以熱脫水交聯處理(140 $^{\circ}$ C $\times$ 24 小時)。

將其內腔中具有為此製得之交聯處理後之微細纖維化膠原體之管子，浸入人類昆布寧之 PBS 溶液(濃度：10 μ g/ml)中 10 分鐘，接著風乾(此作業次數：3 次)而得本發明之人工神經管(類型 I)。

切除狗(體重 10kg)之總腓骨神經 80mm，將兩側之神經切斷端插入上述之人工神經管內，該人工神經管與該神經切斷端之重疊部分用 10-0 尼龍線結紮，進行經時性評估。

[比較例]

使用具有內側與外側面膠原包覆層之上述 PGA 網管之內腔中，將得自予先以熱脫水交聯處理(140 $^{\circ}$ C $\times$ 24 小時)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(14)

之豬皮之酵素可溶化膠原纖維(ϕ : 約 5 μ m)浸漬於人類昆布寧之 PBS 溶液(濃度: 10 μ g/ml), 接著風乾(此作業次數: 3 次)而得昆布寧包覆膠原之纖維約 80 條, 依與該管之軸線實質上成平行之形式插入而得之人工神經管, 進行與實施例同樣的觀察。

[觀察結果]

比較例之情況, 可見手術後 1 個月時, 靜止時患側後肢之異常姿勢及步行時之跛行。即使術後 3 個月於大部分之被檢體仍可見上述之姿勢及走行異常遲延。相較於此, 在實施例中可見在術後 1 個月時前述機能異常之輕度化, 而手術後 3 個月時, 二者均幾乎消失。在電氣生理學方面之檢討結果, 發現表示感覺神經恢復之體性感覺誘發電位(ESP)以及表示運動神經恢復之複合肌活動電位(CMAP)在從手術後之反應消失至再誘發為止之期間均縮短, 亦促進手術後 3 個月之恢復度。

[產業上之可利用性]

本發明之人工神經管在神經再生完成為止之期間, 可維持其形狀。又, 由於誘導、促進神經之再生, 相較於以往之人工神經管, 切斷之神經之再生較快且較長, 再生之神經狀態亦更接近正常, 神經機能之恢復亦良好。另外, 亦可使用作為受損傷脊髓之再生、恢復之人工脊髓管。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：人工神經管)

本發明係提供一種人工神經管及其製造方法。此人工神經管於神經再生前殘留於生物體內，神經再生後不會以異物形態殘留於生物體內，且可誘導由切斷之神經切斷端軸索之再生，並促進來自生體之毛細血管之侵入以及神經組織之再生。該神經管係於生體內可分解吸收性材料所成之管的內腔中具有微細纖維化膠原體，而該微細纖維化膠原體中之空隙中填充有昆布寧(laminine)者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱：)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

1. 一種人工神經管，係由生物體內可分解吸收性材料形成之管之內腔中具有微細纖維化膠原體，而該微細纖維化膠原體中之空隙填充有昆布寧者。
2. 如申請專利範圍第 1 項之人工神經管，其中前述生物體內可分解吸收性材料係由聚乙醇酸、聚乳酸、乙醇酸與乳酸之共聚物、乳酸與 ϵ -己內酯之共聚物、聚二噁酮、以及乙醇酸與三亞甲基羧酸酯之共聚物所成組群中所選擇之材料構成之網狀材料，其至少外側面具有明膠或膠原所形成之包覆層者。
3. 如申請專利範圍第 2 項之人工神經管，其中前述之網狀材料係具有約 5 至 30 μ m 之網目孔徑者。
4. 如申請專利範圍第 1 項之人工神經管，其中前述生物體內可分解吸收性材料係由微細纖維化膠原所形成，其至少外側面具有膠原所形成之包覆層者。
5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之人工神經管，其中前述微細纖維化膠原體中，至少再導入由細胞營養/成長因子、自己之炎症系細胞、以及自己或同種或異種之髓鞘形成細胞中之至少一種而成者。
6. 一種人工神經管之製造方法，係準備由生物體內可分解吸收性材料形成之管；在該管之內腔中導入膠原之鹽酸溶液；凍結之；凍結乾燥形成微細纖維化膠原體；對該內腔中具有微細纖維化膠原體之管施以熱交聯處理；然後將昆布寧導入微細纖維化膠原體中之方法者。
7. 如申請專利範圍第 6 項之人工神經管之製造方法，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

前述生物體內可分解吸收性材料所形成之管，係由聚乙醇酸、聚乳酸、乙醇酸與乳酸之共聚物、乳酸與 ϵ -己內酯之共聚物、聚二噁酮、以及乙醇酸與三亞甲基羧酸酯之共聚物所成組群中所選擇之材料構成之網狀材料，其至少外側面塗布明膠或膠原溶液，風乾後再施以熱交聯處理而得者。

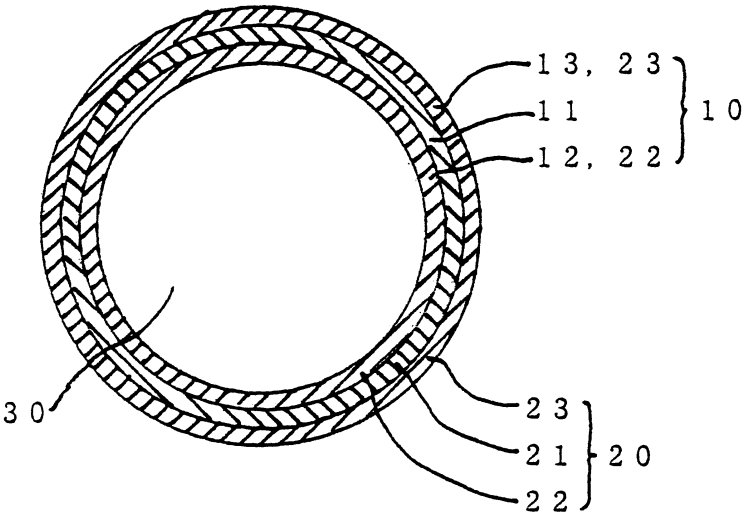
8. 如申請專利範圍第 6 項之人工神經管之製造方法，係於前述生物體內可分解吸收性材料形成之管之芯材表面塗布膠原之鹽酸溶液；凍結之；凍結乾燥而得由微細纖維化膠原形成之層；壓縮該微細纖維化膠原層；至少於該微細纖維化膠原層外側面塗布明膠或膠原；風乾後再施以熱交聯處理而得者。
9. 如申請專利範圍第 7 或第 8 項之人工神經管之製造方法，其中導入昆布寧之前述微細纖維化膠原體中，至少再導入由担持明膠或膠原之細胞營養/成長因子、另外培養之自己炎症系細胞、以及自己或同種或異種之髓鞘形成細胞中之至少一種而成者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

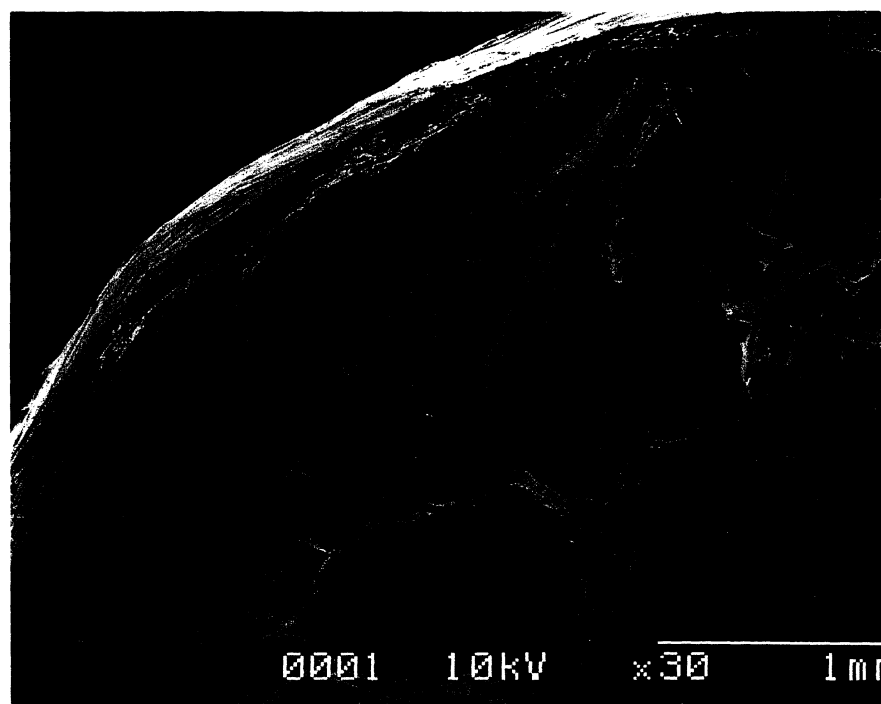
訂

線

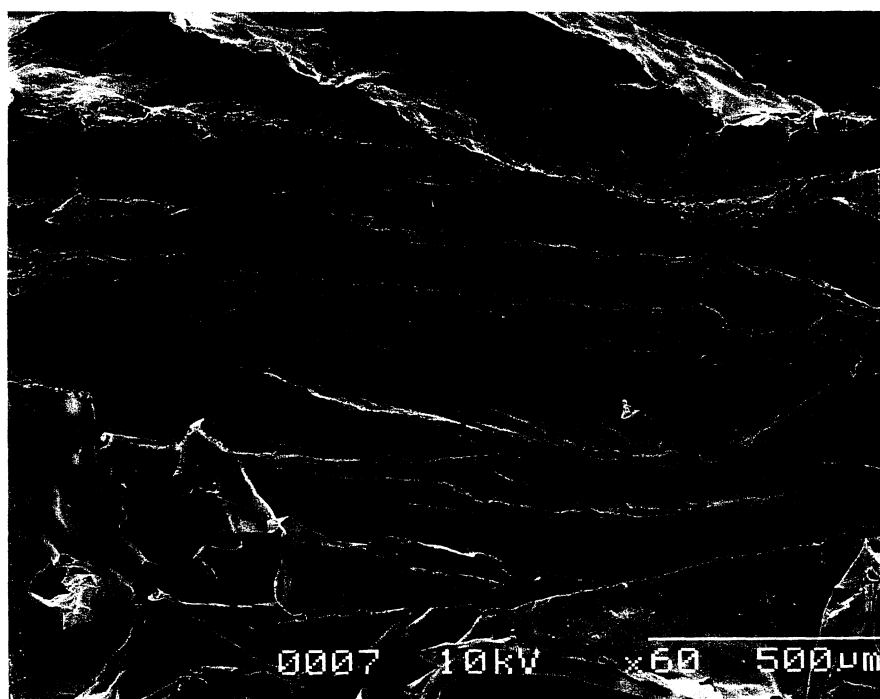


第 1 圖

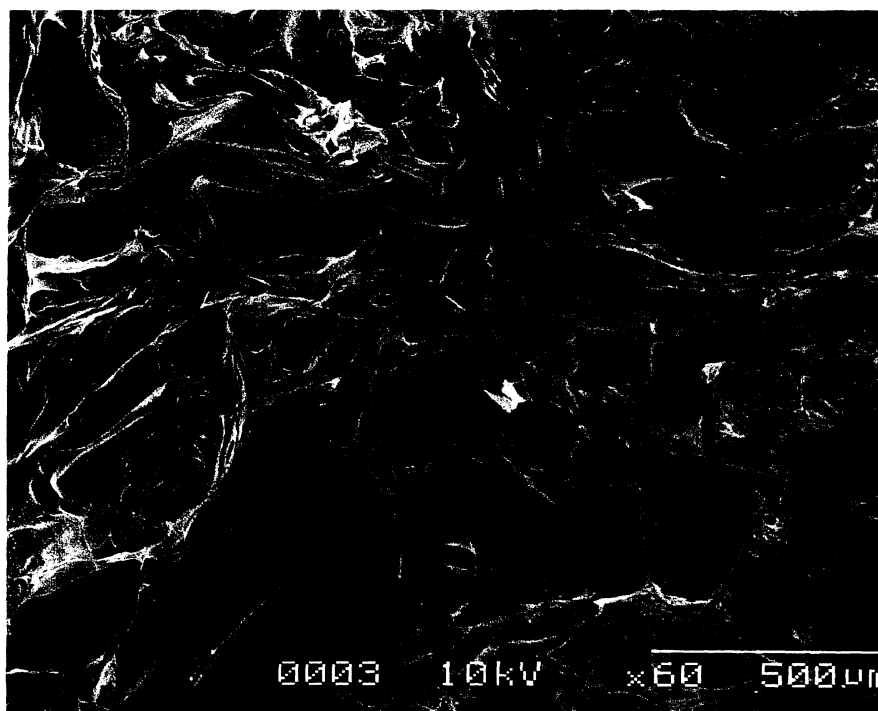
89113>69



第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖